

ハロゲン置換ピリミジン誘導体の分光学的研究

著者	高舘 明
号	18
発行年	1968
URL	http://hdl.handle.net/10097/15798

氏 名 (本 籍) たか だて あきら
 高 館 明

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 博 第 1 8 号

学位授与年月日 昭 和 4 4 年 3 月 2 5 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専門課程 東北大学大学院薬学研究科
 薬学専攻

学位論文題目 ハロゲン置換ピリミジン誘導体の分光学的研究

(主 査)

論文審査委員 教授 岡 野 定 輔 教授 亀 谷 哲 治

教授 加 藤 鉄 三

論文内容要旨

本研究は従来比較的開拓されていない2, 4, および6位ハロゲン置換ピリミジン誘導体(フルオールおよびクロル置換体)を中心として, その赤外吸収(IR)スペクトルならびに核磁気共鳴(NMR)スペクトルによる分光学的性状を解明することを目的としたものである。以下において述べる化合物のナンバリングはFig. 1に示すとおりである。

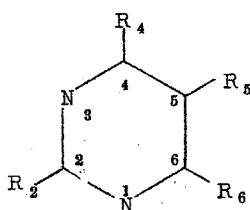


Fig. 1

I 赤外吸収スペクトル

著者は2, 4, および6位フルオール置換ピリミジン誘導体(18種)およびクロル置換ピリミジン誘導体(20種)のC-F伸縮振動, 700 cm^{-1} 付近の吸収帯, 面内骨格振動におよぼすF原子の影響, C-C伸縮振動について検討を行ない, 下記の結果を得た。

(a) fluoropyrimidine類のIRスペクトルには例外なくシャープでかつ強度の比較的大きな吸収帯が $1100-1000\text{ cm}^{-1}$ 領域に存在することが注目された。すなわち2-fluoropyrimidine 誘導体では 1029 および 1034 cm^{-1} に, 4-または6-fluoropyrimidine 誘導体では $1047-1015\text{ cm}^{-1}$ 領域に, 2, 4-difluoro体では $1030-1042\text{ cm}^{-1}$, 4, 6-difluoro体では $1026, 1029, 1045\text{ cm}^{-1}$, 2, 4, 6-trifluoro体では 1071 cm^{-1} にいずれもシャープな吸収帯が認められた。これらの吸収帯はC-H変角振動($1266-1142\text{ cm}^{-1}$ 領域に1-2個, $1017-776\text{ cm}^{-1}$ 領域に2個)およびring vibration($1100-1000\text{ cm}^{-1}$ 領域に1-2個の強度の小さい吸収帯)とは明瞭に区別され, C-F伸縮振動に由来するものと考えられる。

(b) fluoropyrimidine類のIRスペクトルには低波数領域の 700 cm^{-1} 付近に弱くはあるが対応するchloropyrimidine 誘導体にはほとんど認められない吸収帯が観察された。この吸収帯はfluoropyrimidine 誘導体に特有のものと思われる。この吸収帯の明確な帰属は困難であるが, 著者はC-H変角振動よりはむしろピリミジン環のring vibrationに由来するものと考えた。またこの吸収帯を目やすにしてfluoropyrimidine 誘導体とク

ロルピリミジン誘導体を区別することが可能であることを明らかにした。

(c) fluoro-およびaminofluoropyrimidine誘導体においてN-H変角振動($1681-1639\text{cm}^{-1}$)とは明瞭に区別される3-4個の吸収帯($1626-1418\text{cm}^{-1}$)が認められ、この吸収帯は面内骨格振動(核二重結合伸縮振動)に由来するものと思われるが、これらの吸収帯をfluoropyrimidine誘導体と対応するchloropyrimidine誘導体について比較すると、少くも高波数側2個の吸収帯はfluoro体の方がchloro体の場合より約 $10-50\text{cm}^{-1}$ 高波数側へシフトしている。

(d) 20種のchloropyrimidine誘導体について $786-743\text{cm}^{-1}$ のC-Cl伸縮振動に起因すると思われる吸収帯を認めた。chloropyrimidine誘導体のClの置換位置とC-Cl伸縮振動との間には規則的な関係は認められなかった。

II 核磁気共鳴スペクトル

(a) ^{19}F 核磁気共鳴スペクトル

18種の2, 4, および6位フルオル置換ピリミジン誘導体の ^{19}F NMRスペクトルを測定し、化学シフトに対する置換基(オキシ, アミノ, メチル, フェニル基)の影響, F-Hスピン結合定数および ^{19}F 化学シフトとフッ素に隣接する炭素原子の電子密度との関係について検討した。これらのスペクトルはジメチルスルホキシド(DMSO)溶液につき、トリフルオン酢酸(TFA)を内部基準として測定したものである。著者が測定した2, 4, および6位フッ素のNMRスペクトルは比較的幅の広いスペクトルとして観察された。これはBanks等のfluoropyrimidine誘導体, Lee等のpolyfluoropyridine類, およびFranz等のfluoroquinoline類の ^{19}F NMRスペクトルにおいても同様であり、フッ素のスペクトルが幅広いものとして出現したのは上記の報告にも述べられているように、環窒素の核四重極子緩和(nuclear quadrupole relaxation)の影響と思われる。2, 4, 6-trifluoropyrimidineの2個のシグナルのうち高磁場側のシグナル強度は低磁場側のものの約2倍である。したがって高磁場側のシグナルは4, 6位フッ素に、また低磁場側のそれは2位フッ素に帰属される。この帰属は当然のことながらShroeder等およびBanks等のそれと一致する。検討した全化合物を通じて2位フッ素の化学シフトは $-2.05-3.19\text{ppm}$ の範囲にあり、4, 6位フッ素のそれは $-0.50-2.17\text{ppm}$ の範囲に認められた。同様の傾向はBanks等が著者のとは異なるフルオル置換ピリミジン誘導体について報告している2位および(6)位のフッ素の化学シフトの値にもうかがうことができる。一般に ^{19}F NMRスペクトルでは置換基の変化によつて化学シフトが ^1H NMRスペクトルの場合に比較して大きく変化することが知られているが、この事実は著者の測定したピリミジン誘導体においても認めら

れた。

検討した化合物のうち数種のものにF-Hスピン結合が認められた。 $J_{2F-H} = 4.7 \text{ cps}$, $J_{4(e)F-H} = 1.3 - 3.3 \text{ cps}$ で, 2-fluoroquinolineの J_{2F-H} の値8.5 cps と上記 $J_{4(e)F-H}$ の値を比較するとピリミジン誘導体についての値はかなり小さい。

NMRスペクトルにおけるシヤヘイ定数は種々の因子(電子密度, 電場効果, 磁気異方性効果, ファンデルワールス効果)によつて左右されるが, 著者はこのうち ^{19}F 化学シフトと電子密度 (simple LCAO MO法により算定)との相関性について検討した。Fig. 2はfluoro-pyrimidine誘導体について ^{19}F 化学シフト値をフツ素の結合部位の炭素原子の電子密度に対してプロットしたものである。

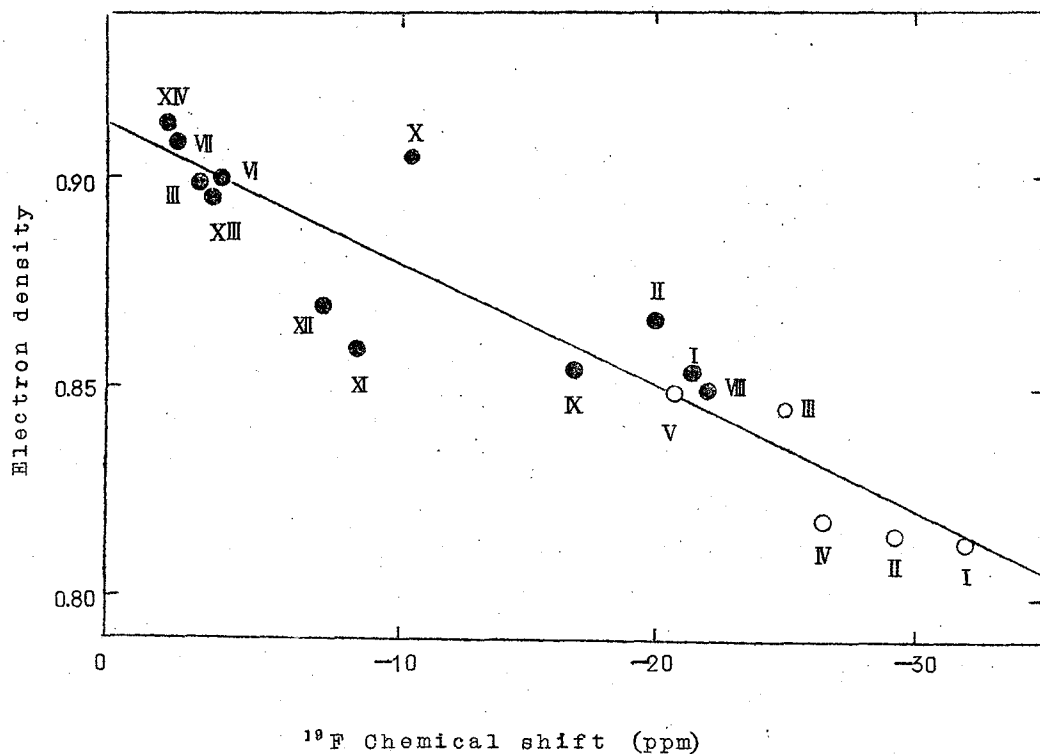


Fig. 2 Relationship between ^{19}F Chemical Shifts and Electron Densities of the Carbon Atoms Adjacent to Fluorine Atoms

○ : fluorine atom in Position 2

● : fluorine atom in Position 4 or 6

図から明らかなように、電子密度の低い C_2 に結合したフッ素の化学シフトは低磁場側にあつまり、電子密度が比較的高い C_4 、または C_6 に結合したフッ素の化学シフトは比較的高磁場側に集る傾向を示し、 ^{19}F 化学シフトとフッ素に隣接する炭素原子の電子密度との間にはほぼ並行する関係が認められた。これは隣接炭素原子の電子密度の差が間接的にフッ素の磁氣的シフトに影響しているためと考えられる。

(b) ^1H 核磁気共鳴スペクトル

2, 4, および6位フルオール置換ピリミジン誘導体の ^{19}F NMRスペクトルからも明らかなように、電子密度の変化はNMRスペクトルに敏感に反映される。この観点からの知見をさらに確かなものとする目的でクロルおよびフルオール置換ピリミジン誘導体の ^1H NMRスペクトル(DMSO- d_6 溶媒, テトラメチルシラン内部基準)を測定し、環陽子, アミノ基陽子, およびメチル基陽子の化学シフトと電子密度(simple LCAO MO法により算定)との間の相関関係を検討した。化学シフトが電子密度の変化に鋭敏に反応することはよく知られており、比較的簡単な化合物(置換基を有しない芳香族化合物, 電子が局在化されているイオン型化合物など)については化学シフト(δ)とlocal excess charge ($\Delta\rho$)との間に $\delta = \kappa \cdot \Delta\rho$ (κ は実験的に得られる定数で約10ppm/electron)で示されるような定量的な関係も報告されているが、本論文で検討の対象としたようなやや複雑な化合物では化学シフトに対して電子密度以外の因子の寄与がかなりあるものと思われる。著者はこれらハロゲン置換ピリミジン誘導体について、化学シフトと電子密度との相関性を検討した結果次のことがらを明らかにすることができた。すなわち、2および5位環陽子の化学シフトとそれぞれ2および5位炭素の電子密度との間、ならびに2-および4-アミノ基陽子、5-メチル基陽子の化学シフトとそれぞれ2-および4-アミノ基、5-メチル基の電子密度との間には程度の差はあるが並行する関係が存在することが見出された。また上記の検討過程において2, 4-diamino-6-chloropyrimidineおよび2, 4-diamino-6-fluoropyrimidineの非等価なアミノ基陽子のシグナルの帰属についても検討し、高磁場側のシグナルを2-アミノ基陽子に、低磁場側のそれを4-アミノ基陽子に帰属した。

以上本研究からハロゲン置換ピリミジン誘導体について、赤外吸収スペクトルおよび核磁気共鳴スペクトルによる分光学的性状の一面を明らかにすることができたが、とくに従来知見の乏しかったフルオールピリミジン誘導体については興味ある結果を得ることができた。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は従来比較的開拓されていない2, 4, および6位ハロゲン置換ピリミジン誘導体(フルオルおよびクロル置換体)を中心として, その赤外吸収(IR)スペクトルならびに核磁気共鳴(NMR)スペクトルによる分光学的性状を解明することを目的としたもので, これらのハロゲン置換ピリミジン誘導体の分光学的性状を検討し以下に述べる知見を得た。

(1) IRスペクトルにおいてはC—F伸縮振動の帰属を明らかにするとともに, フルオル置換ピリミジン誘導体に特有な吸収帯を見出し, この吸収帯をピリミジン環のring vibration に帰属した。またフルオル置換体の面内骨格振動に対するF原子の影響を対応するクロル置換体のそれと比較検討し, 前者の方が後者より $10-50\text{ cm}^{-1}$ 高波数シフトしていることを認めた。さらに, C—Cl伸縮振動の帰属を明らかにした。

(2) NMRスペクトルに関しては, フルオルピリミジン誘導体の ^{19}F NMRスペクトルを測定し, ^{19}F 化学シフトにおよぼす置換基の影響を検討した結果, 置換基効果は ^1H NMRスペクトルにおけるより ^{19}F NMRスペクトルにおいてより著明に表現されることを明らかにすることができた。また数種の化合物にF—Hスピンの結合を観察するとともに, ^{19}F 化学シフトに関して分子軌道法の観点から考察し, ^{19}F 化学シフトとフッ素の結合した炭素の電子密度(simple LCAO MO 法により算定)との間に並行する関係を認めることができた。

(3) クロルおよびフルオルピリミジン誘導体の ^1H NMRスペクトルに関しては主として環陽子および置換基陽子の化学シフトとsimple LCAO MO 法より算定した電子密度との間にほぼ並行する関係を認めることができた。また非等価なアミノ基陽子の帰属をあわせて行なった。

以上のように本研究はハロゲン置換ピリミジン誘導体について赤外吸収スペクトルおよび核磁気共鳴スペクトルによる分光学的性状の一面を明らかにしたもので, 学位を授与するに値すると認められる。